



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **90871**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 33/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 00684**

(22) Дата подання заявки: **24.01.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.06.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.06.2014, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):

**Барвінченко Валентина Миколаївна (UA),
Угнівенко Андрій Петрович (UA),
Чепель Лілія Іванівна (UA),
Туров Володимир Всеволодович (UA),
Ліпковська Наталія Олександрівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ІНСТИТУТ ХІМІЇ ПОВЕРХНІ ІМ. О.О. ЧУЙКА
НАН УКРАЇНИ,
вул. Генерала Наумова, 17, м. Київ-164,
03164 (UA)**

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТИТУ

(57) Реферат:

Лікарський засіб для лікування пародонтиту, що містить мірамістин та високодисперсний діоксид кремнію, причому він додатково містить гіалуронову кислоту

UA 90871 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до терапевтичної стоматології і може бути використана для лікування хронічного генералізованого пародонтиту - дистрофічно-запального процесу, який характеризується деструкцією зв'язкового апарата періодонта та коміркової кістки.

В даний час для профілактики і лікування запальних захворювань пародонта використовується досить широкий арсенал засобів фармакотерапії [1]. Вибір їх визначається необхідністю впливу, з одного боку, на мікрофлору ротової порожнини, з іншого - на патогенетичні ланки патологічного процесу в пародонті. При запальних захворюваннях пародонта застосовують антисептики, які залежно від їх хімічної структури, поділяють на групи: галоїди (йодинол, хлорид йоду); детергенти (етоній, біглюконат хлоргексидину, декаметоксин); похідні хіноксаліну (діоксидин); похідні нітрофурану (фурацилін, фуразолідон), антибіотики з вираженим антимікробним ефектом. При тривалому застосуванні антисептиків можлива активація процесів перекисного окислення ліпідів, десквамація епітелію рогової порожнини, його гіперплазія і зроговіння, запалення слинних залоз, і як наслідок, порушення функції слиновиділення, що створює умови для посилення запально-дистрофічних процесів у тканинах пародонта. Застосування антибіотиків з вираженим антимікробним ефектом часто призводить до селективної колонізації ротової порожнини стійкими до фармакологічного впливу мікроорганізмами і, в підсумку, до дисбактеріозу, що призводить до значного порушення місцевих захисних факторів, які починають чинити шкідливу дію на тканини пародонту і ведуть до розвитку аутоімунних уражень. Широке і часто нераціональне застосування антибіотиків спричинило появу антибіотикостійких форм мікроорганізмів, змінило структуру збудників, що знизило ефективність антибіотикотерапії.

Навіть, якщо мікрофлора певною мірою пригнічується антимікробною терапією, це не є повною гарантією припинення деструктивного процесу, так як він може підтримуватися механізмами запальних мікроциркуляторних дегенеративних ланцюгових реакцій в зонах ураження пародонта. При запаленні або пошкодженні тканин ясен, гіалуронова кислота, яка входить до складу пародонта, розщеплюється ферментом гіалуронідазою, що призводить до підвищення проникності тканин пародонта. Внаслідок цього, відбувається підвищене розмноження бактерій і всмоктування токсинів. Це, в свою чергу, призводить до поганого загоєння і подовжує лікування на тривалий період.

Відомий засіб для комплексного лікування пародонтиту, стоматиту, який містить 0,01 %-ний водний розчин мірамістину - бензилдиметил [3-(міристоїламіно)пропіл] амонію хлорид моногідрат [2]. Мірамістин, який входить до складу відомого засобу, універсальний антисептик широкого спектра дії з класу поверхнево-активних речовин і дозволений для застосування Фармкомітетом МОЗ України (протокол № 9 від 24.11.94). Лікування пародонтиту проводять шляхом введення мірамістину в пародонтальні кишені на турундах з наступними аплікаціями на ясна на 15 хвилин. Мірамістином здійснюють медикаментозну обробку каріозних порожнин, кореневих каналів при ендодонтичному лікуванні, гігієнічну обробку знімних протезів.

Спільними суттєвими ознаками відомого і заявленого засобу є наявність антисептика мірамістину.

До причин, що перешкоджають досягненню технічного результату заявленої корисної моделі є те, що засіб не забезпечує детоксикацію тканин пародонта внаслідок відсутності адсорбуючих властивостей і, відповідно, має недостатню фармакологічну дію, яка зумовлена вибірковістю лікувальної дії (антисептична) і при місцевому застосуванні швидко втрачає свою активність внаслідок зниження концентрації.

Відомий медичний засіб високодисперсний діоксид кремнію (ВДК, Силікс, Силард П, Полісорб) має високі адсорбційні та дезінтоксикаційні властивості. Високодисперсний діоксид кремнію широко використовують у складі зубних паст. На його основі готують колоїдні дисперсії, які застосовують у комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта, для промивання інфікованих порожнин і уражених слизових оболонок [3].

Спільними суттєвими ознаками відомого і заявленого засобу є наявність сорбенту - високодисперсного діоксиду кремнію.

До причин, що перешкоджають досягненню технічного результату є те, що засіб не має антисептичних властивостей, має недостатню ефективність лікування, яка призводить до рецидивів захворювання.

Найбільш близьким до заявленої корисної моделі є засіб, вибраний за проточин, що містить мірамістин, іммобілізований на високодисперсному діоксиді кремнію [5]. Для місцевого лікування пародонтиту пасту, у вигляді суміші гелеподібної консистенції, діоксиду кремнію з 0,01 %-ним розчином мірамістину вводили в пародонтальні кармани, а у вигляді аплікацій наносили на ясна.

Спільними суттєвими ознаками відомого і заявленого засобу є наявність антисептика мірамістину і сорбенту.

До причин, що перешкоджають досягненню технічного результату є те, що засіб має недостатню ефективність лікування, зумовлену вибірковістю лікувальної дії, яка призводить до рецидивів захворювання.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити лікарський засіб, в якому завдяки поєднанню адсорбуючих, антисептичних, протизапальних, капіляростабілізуючих, антиоксидантних, ранозагоюючих властивостей створювалися б умови ліквідації запальних явищ, зниження больової реакції, зменшення інтоксикації, нормалізації обмінних і стимуляції репаративних процесів у вогнищі запалення, забезпечувався б високий клінічний ефект і, тим самим, попереджувалось би виникнення рецидивів захворювання.

Поставлена задача вирішується тим, що лікарський засіб для лікування пародонтиту містить мірамістин та високодисперсний діоксид кремнію. Згідно з корисною моделлю, він додатково містить гіалуронову кислоту при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

мірамістин	0,001-0,5
високодисперсний діоксид кремнію	8,0-16,0
гіалуронова кислота	0,05-1,0
вода	решта.

При диспергуванні водних розчинів мірамістину і гіалуронової кислоти в масі сорбенту відбувається взаємодія між частинками високодисперсного діоксиду кремнію та фармакологічно-активними сполуками з утворенням відповідних аддуктів, що приводить до синергетичної дії окремих компонентів. Тобто, в лікарському засобі поєднуються і взаємно підсилюються детоксикуючі властивості дисперсного діоксиду кремнію і фармакологічні властивості мірамістину і гіалуронової кислоти, що приводить до розширення спектру лікувальної дії та дозволяє суттєво знизити дозу компонентів для досягнення необхідного терапевтичного ефекту. Утворення таких аддуктів впливає на час десорбції фармакологічно-активних сполук, забезпечуючи пролонговану дію засобу і підвищення його біодоступності.

Мірамістин - універсальний антисептик широкого спектру дії з класу поверхнево-активних речовин. Клінічними дослідженнями було доведено його низьку токсичність при тривалому введенні в організм, відсутність місцевого подразнюючої дії, мутагенних та канцерогенних властивостей.

Мірамістин введений до складу засобу у концентрації 0,001-0,5 мас. %. Вміст, менший за 0,001 мас. %, недостатній для мінімальної терапевтичної концентрації його в засобі. Вміст мірамістину вище вказаного не впливає на підвищення антисептичних властивостей засобу.

Природний мукополісахарид - гіалуронова кислота входить до складу практично всіх тканин організму. Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям (висока в'язкість, специфічна здатність зв'язувати воду і білки, утворювати протеогліканові агрегати) гіалуронова кислота поліпшує трофічну, бар'єрну, пластичну функції сполучної тканини, забезпечуючи ефективність процесів обміну речовин. Захисний ефект гіалуронової кислоти проявляється в тому, що вона тимчасово вбудовується в оточуючий клітини пародонта матрикс із глікозаміногліканів і білків, утруднюючи, тим самим, проникнення в клітини токсичних речовин.

Наявність фармакологічно активної сполуки - гіалуронової кислоти дозволяє розширити спектр фармакологічної дії та лікувальних властивостей, зменшити токсичність та протипоказання і підвищити клінічний ефект лікування. Мірамістин зв'язується з гіалуроновою кислотою, яка транспортує його в тканини пародонту з наступним пролонгованим вивільненням антисептика.

Гіалуронова кислота введена до складу засобу у концентрації 0,05-1,0 мас. %. Вміст, менший за 0,05 мас. %, недостатній для мінімальної терапевтичної концентрації її в засобі. При концентрації вище 1,0 мас. % гіалуронова кислота не розчиняється у воді.

Високодисперсний діоксид кремнію адсорбує мікроорганізми і продукти розпаду тканин з вогнища запалення, проявляє абразивні властивості, усуває неприємний запах із рота, підвищує біодоступність і стабільність засобу та ефективність дії за рахунок високої питомої поверхні і адсорбційної здатності, що дозволяє виключити або знизити можливість блокування ендо- і екзотоксинами фармакологічно активних сполук. Він являє собою аморфний нанодисперсний порошок, стандартизований за сорбційною активністю. Регулярна структура поверхні та наявність на ній великої кількості реакційних поверхневих гідрофільних центрів забезпечують високу сорбційну активність високодисперсного діоксиду кремнію відносно до води, білкових молекул і токсинів, патогенних мікроорганізмів та вірусів різної природи. Він

суттєво змінює співвідношення і властивості вільної та сорбованої води, що дозволяє отримувати готову лікарську форму зі стабільними властивостями.

Високодисперсний діоксид кремнію введений до складу засобу у концентрації 8,0-16,0 мас. %. Вміст, менший за 8,0 мас. %, недостатній для забезпечення мінімальної терапевтичної концентрації його в засобі та приготування стабільного і однорідного засобу, тому що відбувається розділення на рідку і тверду фази. Вміст більше 16,0 мас. % не впливає на підвищення сорбційних властивостей засобу та призводить до розтріскування однорідної маси при зберіганні через 2 місяці.

Для одержання заявленого засобу використовували такі речовини:

Діоксид кремнію ФС 42 У- 224/225/226/227-481-99;

Гіалуронова кислота фармакопейна фірми Jiaxing Hengjie Biopharmaceutical Co., Ltd., Китай;

Мірамістин фармакопейний виготовлений КОДКП "Фармацевтична фабрика" м. Київ, реєстраційний № UA/0236/01/01;

Вода дистильована ГОСТ 6709-72.

Далі наводяться приклади приготування заявленого засобу.

Приклад 1. В ємність з лопатевою мішалкою вносили 0,5 г гіалуронової кислоти, добавляли 899,4 г води і перемішували до розчинення. До отриманого розчину добавляли 0,1 г мірамістину і перемішували до утворення прозорого розчину, потім вносили 100 г високодисперсного діоксиду кремнію і перемішували до одержання однорідної маси.

Приклади 2-6 виконують аналогічно прикладу 1, змінюючи співвідношення компонентів у складі заявленого засобу.

Заявлений засіб за прикладами 1-6 перевіряли на ефективність дії за пробою Шіллера-Писарева, яка визначалась по інтенсивності запалення тканин ясен.

Дані за прикладами, у порівнянні з прототипом, наведені в табл. 1.

Таблиця 1

№ п/п	Мірамістин, г	ВДК, г	Гіалуронова кислота, г	Вода, г	проба Шіллера-Писарева, бали	Ф.п.
1	0,1	100,0	0,5	899,4	1,29	+
	0,1	100,0	5,25	894,65	1,16	+
3	0,1	100,0	10	889,9	1,05	+
4	0,1	100,0	11 (не розчиняється)	888,9	-	-
5	0,1	100,0	0,4	899,5	3,01	-
6 Прототип	0,1	100,0	-	899,9	3,15	-

Примітки:

Ф.п. - фармакологічна придатність;

+ - засіб фармакологічно придатний;

- - засіб фармакологічно не придатний;

ВДК - високодисперсний діоксид кремнію.

Як видно із таблиці 1, ефективність дії запропонованого засобу в заявлених концентраціях (приклади 1-3), визначеної по інтенсивності запалення тканин ясен за пробою Шіллера-Писарева, становить 1,05-1,29 бала, при концентрації гіалуронової кислоти нижче заявленої межі (приклад 5) - 3,01 бала, а ефективність дії засобу за прототипом (приклад 6) - 3,15 бала. Ефективність дії запропонованого засобу за прикладом 4 не перевірялася через неможливість його приготування (гіалуронова кислота не розчинилася у воді).

Спосіб користування засобом.

Перед початком лікування проводили санацію зубів та видалення зубних відкладень. При наявності пародонтальних карманів засіб за допомогою гладилки та шпателя вводили в них на 20-30 хвилин. У випадку катарального запалення ясен засіб наносили аплікаційно.

Клінічне вивчення захворювань пародонта проводили на 87 хворих віком від 30 до 45 років. В групі з діагнозом хронічного генералізованого пародонтиту I і II ступенів тяжкості лікували 45 пацієнтів заявленим засобом (основна група), а 42 - прототипом (контрольна група).

При обстеженні пацієнтів з запальними захворюваннями пародонта використовували загальноприйняті методи клінічного дослідження [1]. Для оцінки стану пародонта використовували пробу Шіллера-Писарева, пародонтальний індекс Ramfjord, індекс потреби в лікуванні захворювань пародонта CPITN. Методом дозованого вакууму за В.І. Кулаженко

визначали стійкість капілярів ясен. Гігієнічний стан порожнини рота характеризували за допомогою індексу Федорова-Володкіної.

Контрольний огляд пацієнтів після проведення курсу лікування здійснювали через 10-15 днів і стан пародонту оцінювали за допомогою критеріїв "без змін", "погіршення", "клінічне благополуччя".

Для оцінки віддалених результатів контрольний огляд пацієнтів після проведення курсу лікування здійснювали через 6 місяців після проведення курсу лікування і використовувались критерії оцінки клінічного стану пародонту "ремісія", "без змін".

В таблицях 2-3 наведені результати клінічних показників хворих на пародонтит при дослідженні відомого і заявленого засобів.

У таблиці 2 наведені дані динаміки клінічних показників хворих на пародонтит I ступеня.

Таблиця 2

Показники	Заявлений засіб			Відомий засіб (прототип)		
	До лікування	Через 10-15 днів	Через 6 міс.	До лікування	Через 10-15 днів	Через 6 міс.
% осіб із негативною пробою Шіллера-Писарева	0	78,2	95,1	0	68,5	43,0
Пародонтальний індекс Ramfjord, бали	1,59	1,22	1,26	1,58	1,24	1,35
індекс CPITN, бали	2,75	0,31	1,20	2,71	0,63	1,72
час утворення вакуум-гематом, с	30,29	38,15	39,42	31,66	35,20	32,98
Гігієнічний індекс (ГІ), бали	2,24	1,36	1,06	2,48	1,40	1,44

У таблиці 3 наведені дані динаміки клінічних показників хворих на пародонтит II ступеня.

Таблиця 3

Показники	Заявлений засіб			Відомий засіб (прототип)		
	До лікування	Через 10-15 днів	Через 6 міс.	До лікування	Через 10-15 днів	Через 6 міс.
% осіб із негативною пробою Шіллера-Писарева	0	93,6	86,2	0	53,0	40,4
Пародонтальний індекс Ramfjord, бали	2,96	1,40	1,42	2,91	1,62	2,03
індекс CPITN, бали	3,08	1,17	1,33	3,1	2,27	2,30
Час утворення вакуум-гематом, с	28,95	41,88	42,16	27,21	33,02	31,73
Гігієнічний індекс (ГІ), бали	2,71	1,29	1,34	3,1	1,59	1,34

Комплексна терапія пародонтиту з використанням заявленого засобу була ефективнішою, у порівнянні з використанням прототипу. Це підтверджено динамікою клінічних показників.

До початку лікування проба Шіллера-Писарева була позитивною у всіх пацієнтів основної і контрольної груп. При огляді через 15 днів відсоток осіб з негативною пробою Шіллера-Писарева був більший при лікуванні заявленим засобом при пародонтиті I ступеня (78,2 % - основна група і 68,5 % - контрольна) і пародонтиті II ступеня (93,6 % - основна група і 53,0 % - контрольна). При огляді через 6 місяців відсоток осіб з негативною пробою Шіллера-Писарева був також більший при лікуванні заявленим засобом при пародонтиті I ступеня (95,1 % - основна група і 43,0 % - контрольна) і пародонтиті II ступеня (86,2 % - основна група і 40,4 % - контрольна).

Пародонтальний індекс Ramfjord також свідчив про більш позитивну динаміку в тканинах пародонта при лікуванні заявленим засобом. Показовим були його значення через 6 місяців після лікування для пародонтиту I ступеня (1,26 - основна група і 1,35 - контрольна), для пародонтиту II ступеня (1,42 - основна група і 2,03 - контрольна).

Величини індексу потреби в лікуванні захворювань пародонту (індекс CPITN) також показують перевагу заявленого засобу при лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту. Індекс CPITN до лікування становив 2,75-2,71 у пацієнтів з I ступенем пародонтиту і 3,08-3,1 при

II ступені пародонтиту. Через 15 днів з початку лікування величина індексу CPTIN у хворих I ступеня пародонтиту була 0,31 (основна група) і 0,63 (контрольна група), у хворих II ступеня - 1,17 (основна група) і 2,27 (контрольна група). Через 6 місяців після лікування індекс CPTIN становив для основної групи з пародонтитом I і II ступеня - 1,20 та 1,33 відповідно, для

контрольної групи - 1,72 та 2,30 відповідно. Про високу клінічну ефективність заявленого засобу свідчать дослідження резистентності капілярів ясен методом дозованого вакууму за В. Кулаженко. Так, якщо до лікування пародонтитів вакуумна гематома на нижній щелепі в ділянці фронтальних зубів утворювалася в середньому через 27-31 с, то після лікування відомим засобом час утворення гематоми в контрольній групі збільшувався до 31-35 с, а в основній після лікування заявленого засобу спостерігався при 38-42 с, що є характерним для нормального здорового стану ясен.

Проведене лікування вплинуло і на гігієнічний стан порожнини рота. До початку лікування у хворих на пародонтит I ступеня в основній і контрольній групах значення гігієнічного індексу становило 2,24 і 2,48 відповідно, у хворих на пародонтит II ступеня - 2,71 і 3,1 відповідно. Через 15 днів після лікування в основній групі хворих на пародонтит I і II ступеня гігієнічний індекс становив 1,36 та 1,29 відповідно проти 1,41 та 1,59 в контрольній групі. Після 6 місяців з початку лікування гігієнічний індекс при пародонтиті I і II ступенів в основній групі мав значення 1,06 та 1,34 відповідно, в контрольній - 1,44 та 1,34 відповідно.

При лікуванні пародонтиту з використанням заявленого засобу запальний процес в пародонті вдалось ліквідувати на $2,2 \pm 0,3$ дні раніше, ніж при використанні відомого засобу. Початок зменшення або зникнення кровоточивості ясен в основній групі спостерігався на 2-3 день з початку лікування, в контрольній - на 4-5 день. Повністю ліквідувати запальні явища в маргінальному пародонті в основній групі вдалось досягти через 4-6 днів від початку лікування, в контрольній через 7-8 днів.

У всіх групах хворих встановлено добру переносимість заявленого засобу при застосуванні, не виявлено протипоказань, побічних і алергічних реакцій. Завдяки поєднанню адсорбуючих, антисептичних, протизапальних, капіляростабілізуючих, антиоксидантних, ранозагоюючих властивостей у заявленому засобі при лікуванні пародонтиту різних ступенів створювалися умови прискореної ліквідації запальних явищ, зниження больової реакції, зменшення інтоксикації, нормалізації обмінних і стимуляції репаративних процесів у вогнищі запалення, забезпечувався високий клінічний ефект і, тим самим, попереджувалось виникнення рецидивів захворювання.

Таким чином, наведені приклади показують досягнення технічного результату при застосуванні заявленого лікарського засобу.

Джерела інформації:

1. Данилевський Н.Ф., Борисенко Л.В. Заболевания пародонта. - Киев: Здоров'я, 2000. С. 83-85, 101-102, 112. - 113.

2. Додаткова інформація щодо медичного застосування препарату МІРАМІСТИН "Дарниця"

3. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. Чуйко А.А. Киев: Наук, думка, 2003.

4. Патент РФ 2286764, A61K 8/97, A61K 8/73, A61K 8/34, A61K 8/43, A61Q 11/00, A61P1/02, 2006 г.

5. Иванова Ж.В. Эффективность использования мирамистина, иммобилизованного на полисорбе в комплексном лечении заболеваний пародонта// Современная стоматология. - Киев, 2002. - № 2. - С. 45-47.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Лікарський засіб для лікування пародонтиту, що містить мірамістин та високодисперсний діоксид кремнію, який **відрізняється** тим, що він додатково містить гіалуонову кислоту при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

мірамістин	0,001-0,5
високодисперсний діоксид кремнію	8,0-16,0
гіалуоронова кислота	0,05-1,0
вода	решта.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601